



ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA

LOREN QUELI PEREIRA

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ASPECTOS
HEMATOLÓGICOS**

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP

JUNHO - 2016

LOREN QUELI PEREIRA

**LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ASPECTOS
HEMATOLÓGICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Academia de Ciência e Tecnologia, na modalidade de Artigo, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Hematologia Clínica e Laboratorial.

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO – SP
JUNHO – 2016**

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LEISHMANIOSE VISCERAL HUMANA: ASPECTOS HEMATOLÓGICOS

Loren Queli Pereira

lorenbiomedica@gmail.com

RESUMO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) ou popularmente conhecida como calazar, é uma doença crônica grave causada por espécies de parasitos pertencentes ao gênero *Leishmania*. Dada à relevância da LVH, objetiva-se construir uma revisão bibliográfica com ênfase em suas características, abordando seus principais aspectos hematológicos. A pesquisa bibliográfica foi construída com base na análise de artigos oriundos das bases eletrônicas do PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico e, posteriormente, em alguns livros que enfocam a Leishmaniose Visceral e as alterações ou aspectos hematológicos, para suporte no entendimento do conceito e sua aplicabilidade em diversas áreas do conhecimento, uma vez que essa abordagem se configura como importante. De um modo geral, na revisão bibliográfica, serão abordados um pouco do agente etiológico, vetor, transmissão, patogenia e as principais alterações e aspectos hematológicos presentes na LVH.

Descritores: Leishmaniose Visceral Humana, epidemiologia, patogenia, aspectos hematológicos.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) é uma zoonose caracterizada pelo seu envolvimento sistêmico (OLIVEIRA et al., 2010) que compreende um espectro de doença distribuída mundialmente em regiões tropicais e subtropicais, tendo capacidade de se adaptar a diferentes ecossistemas e infectar diferentes espécies de mamíferos (BATISTA et al., 2014).

É endêmica em 88 países de áreas tropicais e subtropicais de quatro continentes. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima cerca de 500.000 casos novos por ano e mais de 50.000 óbitos no mundo (GÓES; JERALDO, 2010). Mais de 90% dos casos de LVH do mundo estão concentrados na Índia, Bangladesh, Nepal, Sudão e Brasil. A incidência na Índia, por sua vez, está entre os mais altos (BHATTACHARYA; DIPIKA; KARBWANG, 2006). Outros dados demonstram a ocorrência de dois milhões de casos anualmente, no qual existe um sub-registro bruto a partir de regiões endêmicas e houve um aumento progressivo nos casos sendo relatado a partir das áreas mais recentes (SINGH; PANDEY; SUNDAR, 2006).

A importância deste trabalho de revisão consiste na apresentação da LVH, quanto as alterações e os aspectos hematológicos presentes nos indivíduos portadores da doença. Ressalta-se ainda, a relevância do mesmo, uma vez que são poucos os trabalhos que abordam a temática do presente estudo. A LVH vem se tornando um importante problema de Saúde Pública, devido à sua incidência e alta letalidade nas Américas, Europa, África, Ásia e Oriente Médio (MONTEIRO et al., 2005). Deste modo, espera-se então, contribuir para a melhora da compreensão da doença, principalmente com relação aos aspectos hematológicos da LVH, reduzindo-se assim os impactos desse sério problema de saúde pública.

O objetivo deste estudo foi descrever as características de indivíduos com Leishmaniose Visceral (LV), agente etiológico, vetor, transmissão, patogenia como também as alterações hematológicas. Assim, o presente artigo pretende inserir o enfoque dos principais aspectos hematológicos presentes no indivíduo com LV.

METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica. A pesquisa bibliográfica foi desenvolvida e fundamentada a partir da análise de artigos científicos obtidos nas bases de dados do PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico e, posteriormente, em alguns livros, que enfocam a Leishmaniose Visceral como descritor nuclear e as alterações e/ou aspectos hematológicos como descritor complementar, para suporte no entendimento do conceito e sua aplicabilidade em diversas áreas do conhecimento, uma vez que essa abordagem se configura como importante. As referências eletrônicas foram consultadas através da Internet e estão listadas nas referências bibliográficas.

Como critério de seleção, foram considerados os artigos com dados bibliográficos que abordassem as características da LVH, os aspectos hematológicos e outras informações específicas correlacionadas ao assunto. Em seguida, foi realizada uma leitura analítica para ordenar as informações e identificar o objeto de estudo. Após o levantamento, procedeu-se a análise dos dados, que foram caracterizados por área de conhecimento e frequência de aparecimento em cada uma delas. Outros critérios utilizados para análise foram à seleção dos artigos a partir da análise dos resumos, sendo incluídos os que continham os descritores Leishmaniose Visceral, Leishmaniose Visceral Humana, aspectos hematológicos e alterações laboratoriais. Quanto à inclusão dos artigos, foi procedido em roteiro preestabelecido pela autora, contendo questões referentes à fonte, palavra-chave, área de conhecimento, data de publicação e modalidade do artigo.

Para o tratamento dos dados, utilizamos a classificação por área temática, possibilitando uma visão panorâmica sobre pesquisas desenvolvidas nas grandes áreas de Parasitologia, Hematologia e enfocando as características da LVH de importância na epidemiologia e saúde pública, em específico, os aspectos hematológicos envolvidos.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

LVH: agente etiológico, vetor e transmissão

A Leishmaniose Visceral Humana (LVH) ou popularmente conhecida como Calazar é causada em todo mundo por parasitos do complexo *Leishmania donovani* que inclui mais três espécies, sendo elas *Leishmania (Leishmania) donovani*, *Leishmania (L) infantum* e *Leishmania (L) chagasi*. A doença causada por cada um destes parasitas apresenta aspectos clínicos e epidemiológicos diferentes. No entanto, nas Américas, a *Leishmania (L) chagasi* é a responsável pelas formas Clínicas da doença (NEVES et al., 2005).

No Brasil, o principal vetor da LVH é a *Lutzomyia longipalpis* (MARCONDES; ROSSI, 2013, NEVES et al., 2005, MONTEIRO et al, 2005, MILES et al., 1999) e o agente etiológico é a *Leishmania chagasi* (MILES et al., 1999). A distribuição geográfica é ampla e parece estar ainda em expansão. São encontradas em quatro das cinco regiões geográficas: Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste. Em localidades onde a LVH ocorre de forma endêmica, o cão doméstico é o principal reservatório do parasito (BARBOZA et al., 2009).

Portanto, o mecanismo primordial de transmissão normal da *L. chagasi* em condições naturais e de importância epidemiológica universal, ocorre através da picada da fêmea do flebotomíneo *L. longipalpis* (NEVES et al., 2005). Os Flebotomíneos são muito pequenos e pode ser difícil de ver, sendo apenas cerca de um terço do tamanho de mosquitos típicos. São geralmente mais ativo no crepúsculo, à noite, e nas horas noturnas (do crepúsculo ao amanhecer). Em contrapartida, são menos ativos durante as horas mais quente do dia (BHATTACHARYA; SUR; KARBWANG, 2006).

Já os outros mecanismos de transmissão devem ser considerados em condições especiais. O uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, transmissão congênita e acidentes laboratoriais, por exemplo, já foram relatados, no entanto, são raros não representando nenhuma relevância epidemiológica. A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) e outras condições imunossupressoras aumentam o risco da infecção por *Leishmania* e a co-infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) é muito séria devido às dificuldades de diagnóstico e do tratamento das pessoas infectadas (NEVES et al., 2005). Além disso, casos assintomáticos ou subclínicos também contribuem para a transmissão contínua da doença na comunidade (RANJAN et al., 2005).

A identificação das *Leishmanias* ao nível de espécie mostra-se útil epidemiologicamente, como é também importante para o tratamento e a determinação do prognóstico global de viajantes que não são imunes ao parasita e tendem a desenvolver manifestação incomum da doença (SINGH, PANDEY, SUNDAR, 2006).

Patogenia e envolvimento Hematológico

A LVH é uma doença determinada por múltiplos fatores que envolvem os hospedeiros e os parasitos, como também de fatores genéticos determinantes da susceptibilidade para a infecção e a cura, os estados imunológicos e nutricionais do indivíduo (NEVES et al, 2005).

Os sintomas clínicos são caracterizados por febre prolongada e frequentemente irregular associada com calafrios, esplenomegalia, linfadenopatia, hepatomegalia, pancitopenia, anemia progressiva, perda de peso e hipergamaglobulinemia (principalmente a partir de IgG B policlonais ativação de células) com hipoalbumemia (SINGH; PANDEY; SUNDAR, 2006). Os pacientes podem apresentar ainda, emagrecimento, vômitos e diarreia, sintomas que quando associados, podem constituir marcadores de mau prognóstico (OLIVEIRA et al., 2010).

A *L. chagasi* e as demais *Leishmanias* são um parasito intracelular obrigatório de células do Sistema Monocítico Fagocitário (SMF) (PRAZERES et al., 2013), principalmente do baço, fígado, linfonodos e medula óssea. No entanto, no curso da infecção outros órgãos e tecidos podem ser afetados tais como intestino, sangue, pulmões, rins e pele. Nas fases mais avançadas da doença, são raros os órgãos onde não se encontra o parasita. A *L. chagasi*, por exemplo, é raramente encontrada no sangue periférico de indivíduos considerados imunocompetentes (NEVES et al., 2005).

A hipertrofia e hiperplasia do SMF das vísceras é o motivo da esplenomegalia, hepatomegalia e alterações da medula óssea. Deste modo, as células reticulares e macrófagos aumentam consideravelmente em número e seu citoplasma torna-se abundante, contendo ou não o parasito no seu interior. Pouco a pouco, fagocitando as *Leishmanias* que abandonam as células destruídas, quase todos esses macrófagos vão ficando parasitados. Portanto, as alterações esplênicas como a esplenomegalia é um achado importante e frequente na LVH. Na medula óssea, os macrófagos parasitados substituem pouco a pouco o tecido hematopoiético. Ocorre também comprometimento dos linfonodos que ficam ingurgitados e cheios de parasitos (REY, 2011).

Como já destacado por outros estudos, as infecções provavelmente ocorrem em função da leucopenia e imunossupressão decorrente da própria doença ou, em alguns casos, pela presença de comorbidades (OLIVEIRA et al., 2010).

Nos casos cônicos da doença, instala-se uma fibrose do Baço que pouco a pouco conduz a completa modificação de sua arquitetura. Já a fibrose do fígado, acompanha-se de hipertensão porta, ascite e outras manifestações (REY, 2011).

As manifestações clínicas da LVH na infância são mais ou menos idênticas aos adultos, com presença de febre prolongada com anorexia e perda de apetite. Apresentam também acentuado aumento do baço e fígado (baço maior que o fígado) com moderada a grave anemia e pancitopenia, tosse e hemoptise que pode ser devido a co-infecção por tuberculose pulmonar. A infecção bacteriana também é comum (pneumonia, septicemia, otite média, infecção urinária e infecções da pele). A superinfecção bacteriana, por sua vez, é uma das principais complicações que conduzem à morte em crianças com Leishmaniose Visceral e infestações parasitárias do intestino são muito comuns (BHATTACHARY; SUR; KARBWANG, 2006).

Alterações hematológicas no sangue periférico

O comprometimento hematológico é comum na presença de LVH, no qual a pancitopenia é a anormalidade mais frequente, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia. Dependendo do grau e da duração, o indivíduo pode ter complicações sérias, evoluindo para óbito (PRAZERES et al., 2010).

Dentre as citopenias, a anemia tem sido a mais observada (PRAZERES et al., 2013, NEVES et al., 2005) e sua patogênese na LVH não está bem definida ainda. Em virtude das alterações que atingem os órgãos formadores e reguladores da composição sanguínea, faz baixar as contagens de hemácias nas fases avançadas da doença, como também uma redução da vida média das mesmas (REY, 2011). Assim, as contagens são muito baixas, estando entre 2 e 3 milhões/mm³ no sangue (NEVES et al., 2005). Há vários fatores envolvidos: disritropoese, sequestro dos eritrócitos prematuros no baço, presença de citocinas pró-inflamatórias, deficiência de ferro, mecanismo imune e alterações na permeabilidade da membrana (PRAZERES et al., 2013). De forma geral, a anemia é normocítica e normocrômica e os níveis de hemoglobina se encontram inferiores a 10 g/dl (MOREIRA, 2012).

Ocorre também leucopenia, com redução predominante de polimorfonucleares. Os glóbulos brancos podem estar abaixo de $4.000/\text{mm}^3$. Os linfócitos apontam aumento percentual, mas há leve redução do número absoluto por milímetro cúbico (REY, 2011), sendo assim, tanto a contagem de linfócitos e monócitos são usualmente baixas (NEVES et al., 2005). É frequente a ausência de eosinófilos e basófilos e, marcadamente reduzida, a presença de neutrófilos. A neutropenia é decorrente da redução da reserva medular (hipoplasia ou depressão medular), de sequestro esplênico por conta do hiperesplenismo, de hemofagocitose ou de reações de autoimunidade, caracterizando a leucopenia (MOREIRA, 2012).

A presença de policromasia e de esferócitos é verificada em alguns casos de LVH e estão associados a um processo hemolítico. A Anemia Hemolítica com Coombs positivo tem sido pouco relatada, no entanto, já foram observados resultados positivos para esse teste durante a fase ativa da doença (PRAZERES et al, 2013).

As plaquetas estão diminuídas na presença de quadros graves e letais, principalmente nas fases mais avançadas da doença, o que facilita a formação de hemorragias (MICHALICK; GENARO, 2005, OLIVEIRA et al., 2010, NEVES et al., 2005). Deste modo, a plaquetopenia é um achado frequente em pacientes com LVH (REY, 2011), com contagem de plaquetas inferior a $150.000/\text{mm}^3$ (BRAGA, 2007, OLIVEIRA et al., 2010) e nos casos graves chegam a menos de 40 mil (MOREIRA, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que devido ao seu potencial, alguns aspectos hematológicos têm sido apontados como possíveis causadores de letalidade em indivíduos com Leishmaniose Visceral. Essas alterações hematológicas podem ser investigadas por meio de variados exames, no entanto é ferramenta indispensável na confirmação da doença saber identificar tais alterações, sendo que reconhecidas e bem avaliadas possibilitam uma rápida intervenção terapêutica e redução da taxa de mortalidade.

Deve-se também encontrar estratégias de ação que visem a impedir a disseminação da doença, assim como evitar a probabilidade de ocorrência de um surto ou epidemia em determinado período, já que a LVH nos últimos anos adquiriu caráter de doença oportunista, tais como em pessoas infectadas com o HIV. A concomitância de ambas as infecções, por exemplo, pode reduzir a sobrevivência dos indivíduos. Procura-se o seu controle ou até a sua erradicação. Há evidências de que muitas pessoas que adquirem a infecção nunca desenvolvem a doença, pois podem se recuperar espontaneamente, seja mantendo o equilíbrio da infecção e ou mesmo se apresentando como assintomáticas.

Assim, a LVH como doença crônica e resultante de um apanhado de dificuldades, as estratégias de prevenção e controle seriam a melhor solução. Os fatores de risco como a pobreza, a desnutrição, o analfabetismo, as condições comportamentais e ecológicas são alguns dos importantes determinantes atingindo a população mais carente. Uma melhor conscientização e um processo de educação com orientações na comunidade sobre as causas da doença, a transmissão vetorial e entre outros irá ajudar a fazer uma mudança no cenário existente.

REFERÊNCIAS

BATISTA, F. M. A.; MACHADO, F. F. O. A.; SILVA, J. M. O.; MITTMANN, J. BARJA, P. R. SIMIONI, A. R. Leishmaniose: Perfil epidemiológico dos casos notificados no Estado do Piauí entre 2007 e 2011. **Revista Univap**, São José dos Campos, v. 20, n. 35, p. 44-55, 2014.

BARBOZA, D. C. P. D. et al. Inquérito epidemiológico da leishmaniose visceral canina em três distritos sanitários do Município de Salvador, Bahia, Brasil. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v.10, n.2, p.434-447, 2009.

BHATTACHARYA, S. K.; SUR, D.; KARBWANG, J. Childhood visceral leishmaniasis. **Indian journal of Medical Research** 123, p353-356, 2006.

BRAGA, A. S. C. *“Fatores associados à evolução clínica da leishmaniose visceral em crianças hospitalizadas em centro de referência de Belo Horizonte, 2001 a 2005”*. 2007. 97f. **Dissertação** (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

GÓES, M. A. O.; JERALDO, V. L. S. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes internados com leishmaniose visceral em hospital de referência. **Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 5, p. 420-427, 2010.

MARCONDES, M.; ROSSI, C. N. Leishmaniose visceral no Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Research na Animal Science**, São Paulo, v. 50, n.5, p. 341-352, 2013.

MICHALICK, M. S. M.; GENARO, O. Leishmaniose visceral Americana. In: NEVES, D. P. **Parasitologia humana**. 11. ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

MONTEIRO, E. M.; SILVA, J. C. F.; COSTA, R. T.; COSTA, D. C.; BARATA, R. A.; PAULA, E. V.; et al. Leishmaniose visceral: estudo de flebotomíneos e infecção canina em Montes Claros, Minas Gerais. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v.38, n.2, 2005.

MOREIRA, E.A. Aspectos Hematológicos de pacientes com Leishmaniose Visceral. **Academia de Ciência e Tecnologia**, São José do Rio Preto, 2012.

NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M.; VITOR, R. W. A. **PARASITOLOGIA HUMANA**. 11 ed. São Paulo: Atheneu, 2005.

OLIVEIRA, J. M.; FERNANDES, A. C.; DORVAL, M. E. C.; ALVES, T. P.; FERNANDES, T. D.; OSHIRO, E. T; et al. Mortalidade por leishmaniose visceral: aspectos clínicos e laboratoriais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Campo Grande, v. 43, n.2, p.188-193, 2010.

PRAZERES, J. L.; XIMENES, A. M.; FREITAS, R. M.; GONÇALVES, R. P. Investigação laboratorial de pacientes adultos com leishmaniose visceral de um hospital público de Fortaleza, no período de 2007-2008. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v.12, n.2, p.173-179, 2013.

RANJAN, A.; SUR, D.; SINNGH, V. P.; SIDDIQUE, N. A. MANNA, B.; LAL, C. S.; et al. Risk factors for Indian kala-azar. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, n. 73, p.74-78.

REY, L. **Bases da Parasitologia Médica**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SINGH, R. K.; PANDEY, H. P.; SUNDAR, S. Visceral leishmaniasis (Kala-zar): Challenges ahead. **Indian Journal of Medical**, v.123, p. 331-344, 2006.